

사용상의주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약으로 치료를 처음 시작하거나 다른 약에서 이 약으로 전환한 환자
- 2) 비순응변이(non-amenable mutation)를 가진 환자에는 투여가 권장되지 않는다.
- 3) 신장애 환자 (중증의 신장애 환자에는 투여가 권장되지 않는다.)
- 4) 효소대체요법을 받고있는 환자(병용투여는 권장되지 않는다.)
- 5) 임부 및 임신가능성이 있는 여성
- 6) 수유부

3. 이상반응

1) 임상시험

안전성 프로파일 요약

가장 일반적인 이상반응은 두통으로 이 약을 투여 받은 환자의 약 10 %에서 발생하였다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 나타난 이상반응은 아래의 표와 같다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다.

매우 흔하게: $\geq 1/10$, 흔하게: $\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$, 흔하지 않게: $\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$, 드물게: $\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$, 매우 드물게: $< 1/10,000$, 빈도불명

각 기관분류별로 이상반응은 빈도수가 감소하는 순으로 기재하였다.

표 1: 임상시험에서의 이상반응

| 기관 | 매우 흔하게 ($\geq 1/10$) | 흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$) |
|-----|------------------------|----------------------------------|
| 정신계 | | 우울증 |
| 신경계 | 두통 | 감각이상, 어지러움, 감각저하, 현기증 |
| 심장계 | | 두근거림 |

| | | |
|--------------|--|---------------------------------|
| 호흡계 | | 호흡곤란, 비출혈 |
| 소화기계 | | 설사, 오심, 복통, 변비, 구갈, 배변절박, 소화 불량 |
| 피부 및 피하조직계 | | 발진, 가려움 |
| 근골격계 | | 근육경련, 근육통, 기운목 |
| 비뇨생식기계 | | 단백뇨 |
| 전신 및 투여부위 이상 | | 피로 |
| 검사치 이상 | | 혈중 크레아틴인산활성효소증가, 체중 증가 |

소아

21명의 청소년(12세 이상~18세 미만이며, 45kg 이상)에 대한 안전성 평가는 성인과 동일한 용량을 투여 받은 환자가 참여한 공개 연구 AT1001-020의 1년 안전성 데이터를 근거로 한다. 청소년과 성인 대상 사이에 연령별 이상반응 차이는 관찰되지 않았다. 청소년들의 이상반응 빈도, 유형 및 중증도는 이러한 자료에 근거해 성인과 동일할 것으로 예상된다.

2) 시판 후 경험

재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 18명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.89% (7/18명, 총 16건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표2: 시판 후 조사 결과

| | 기관계 | 예상하지 못한 약물이상반응 11.11%(2/18명 3건) |
|------------------|-----------|---|
| 흔하게 (1~10%미만) | 각종 위장관 장애 | 구토 |
| | 임상 검사 | 글로보트리아오실세라마이드(Gb3) 증가*, 글로보트리아오실스 핑고신(Lyso-Gb3) 증가* |

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.
- 2) 이 약으로 치료를 처음 시작하거나 다른 약에서 이 약으로 전환한 환자는 신기능, 심초음파검사 파라미터 및 생화학적 마커를 정기적(6 개월마다)으로 모니터링하는 것을 권장한다. 유의한 임상적 악화가 나타날 경우 추가적인 임상 평가 또는 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다.
- 3) 이 약을 투여한 환자에게서 단백질의 감소는 나타나지 않았다.

4) 제한적인 결과를 통해 이 약과 표준 효소 대체요법을 병용 시 약 1~5배의 아갈시다제의 노출이 증가되었다. 또한 이 연구는 아갈시다제가 이 약의 약력학에 영향을 미치지 않음을 보였다. 이 약은 효소 대체요법과 병용하여 사용하지 않는다.

5. 상호작용

1) In vitro 결과에 따르면 미갈라스타트는 CYP1A2, 2B6, 또는 3A4의 유도제가 아니며 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 또는 3A4/5의 저해제 또는 기질이 아니다. 미갈라스타트는 MDR1 또는 BCRP의 기질이 아니고, BCRP, MDR1, 또는 BSEP human efflux transporters의 억제제가 아니다. 또한 미갈라스타트는 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT2의 기질이 아니고, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K human uptake transporters의 억제제가 아니다.

2) 이 약과 카페인의 병용투여는 이 약의 전신 노출(AUC 및 C_{max})을 감소시켜 효능을 감소시킬 수 있다. 이 약 복용 최소 2시간 전과 복용 후 2시간 동안 카페인과 이 약의 병용을 피해야 한다.(13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참고)

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성

이 약은 피임을 하지 않은 가임 여성에게는 권장하지 않는다.

2) 임부

임부에게 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 토끼에서 모체독성이 있는 용량에서 발생독성이 관찰되었다 [‘13-4’ 항 참고]. 이 약은 임부에게 사용이 권장되지 않는다.

3) 수유부

이 약이 인체에서 유즙으로 배설되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫트 동물시험에서의 이 약이 유즙에서 관찰되었으므로 수유 시 영유아에게 미갈라스타트의 노출 위험을 배제할 수 없다. 수유부에 대한 치료의 이익과 영아의 모유 수유의 이익을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약의 치료 중단을 결정해야 한다.

4) 수태능

이 약은 인체에서 수태능에 대한 영향은 연구되지 않았다. 수컷 랫트에서 일시적인 불임(투약 중단 후 완전히 회복됨)은 평가된 모든 용량에서 이 약의 투여와 관련이 있었다.

완전한 가역성은 투여 중단 후 4주째에 관찰되었다. 다른 면역당을 투여한 비임상 결과에서도 유사한 결과가 관찰되었다 [‘13-4’항 참고]. 이 약은 암컷 랫트의 수태능에는 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아 및 45kg 미만의 12세 이상~18세 미만 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대한 이 약의 임상 연구는 제한적이다. 나이에 따른 영향은 효소 대체요법을 치료받은 경험이 없는 환자의 혈장 내 미갈라스타트의 제거율에 대한 인구 약력학적 분석을 통해 평가하였다. 65세 이상과 65세 미만의 파브리병 환자 사이에 제거율의 차이는 20%였으며, 이 값은 임상적으로 유의하다고 판단하지 않았다.

9. 신장애 환자에서의 투여

30mL/분/1.73 m²미만의 사구체 여과율(GFR)을 가진 파브리병 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다. 다양한 정도의 신부전 환자들 중 파브리병이 아닌 피험자들에게 임상시험대상자에게 이 약을 단회 투여한 결과 중증의 신장애를 가진 환자 (GFR < 30 mL/min/1.73m²)에서 4.3배까지 노출이 증가하였다.

10. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서는 연구가 수행되지 않았다. 대사 및 배설에서 감소된 간 기능이 이 약의 약력학에 영향을 미칠 것이라고 예상되지는 않는다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시, 일반적인 의학적 처치가 권장된다. 이 약을 1,250 밀리그램 및 2,000 밀리그램까지 투여하였을 때 보고된 가장 흔한 이상반응은 두통과 어지러움이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 놓는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.